

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## TACE 联合 RFA 及自体细胞因子诱导的杀伤细胞肝动脉灌注治疗原发性肝癌的临床研究

宿敬存, 赵 卫, 胡继红, 易根发, 王 彤, 倪慧霞

【摘要】目的 观察 TACE 联合 RFA 和自体细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)肝动脉灌注治疗临床分期 I 期原发性肝癌的临床疗效。方法 对 2009 年 1 月至 2010 年 5 月确诊的 80 例行综合介入治疗的肝癌患者进行随访研究,根据是否联合 CIK 治疗,分为 TACE 联合 RFA 及自体 CIK 细胞治疗组 38 例(研究组),TACE 联合 RFA 治疗组 42 例(对照组)。比较两组术后的生活质量(QOL)、免疫功能指标变化、无进展生存期(PFS)及生存率观察指标。结果 ①QOL 评分:研究组术后 QOL 改善明显高于对照组( $P<0.05$ );②免疫功能:研究组和对照组免疫功能指标治疗前后对比差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组相比,组间差异也有统计学意义( $P<0.05$ );③PFS 和生存率:研究组和对照组的中位 PFS 分别为 48 个月和 40.1 个月;1、2、3、5 年生存率分别为 100%、89.5%、71.1%、55.3%和 95.2%、88.1%、64.3%、28.6%,研究组的中位 PFS 和生存率高于对照组。结论 TACE 联合 RFA 及自体 CIK 细胞肝动脉灌注治疗临床分期 I 期的原发性肝癌能提高患者生活质量、改善患者免疫功能、延长患者的中位 PFS 和总生存率。

【关键词】 原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞术;射频消融术;自体细胞因子诱导的杀伤细胞

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2017)-01-0024-06

**TACE combined with RFA and hepatic artery infusion of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of hepatocellular carcinoma: a clinical study** SU Jing-cun, ZHAO Wei, HU Ji-hong, YI Gen-fa, WANG Tong, NI Hui-xia. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: HU Ji-hong, E-mail: 867404586@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) and hepatic artery infusion of autologous cytokine-induced killer (CIK) cells in treating clinical stage I hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 80 patients with confirmed HCC, who were treated with comprehensive interventional therapy during the period from January 2009 to May 2010, were enrolled in this follow-up study. The patients were divided into the study group ( $n=38$ ), receiving TACE, RFA and autologous CIK cells therapy, and the control group ( $n=42$ ), receiving TACE and RFA only. The quality of life (QOL), changes in immune function indexes, progression free survival (PFS) and survival rate were calculated, and the results were compared between the two groups. **Results** (1) QOL score: after the treatment the QOL score of the study group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). (2) Immune function: the post-treatment immune function values were different from the pre-treatment ones in both groups, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ); and the differences between the two groups were also statistically significant ( $P<0.05$ ), with the changes of the study group being more obvious. (3) PFS and survival rate: the median PFS of the study group and the control group was 48.0 and 40.1 months respectively, while the one-, 2-, 3-, 5-year survival rates of the study group and the control group were 100%, 89.5%, 71.1%, 55.3% and 95.2%, 88.1%, 64.3%, 28.6% respectively. Both the median PFS and survival rate in the study group were higher than those in the control group. **Conclusion** In treating clinical stage I HCC, TACE combined with RFA and hepatic artery

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.01.006

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院医学影像科

通信作者: 胡继红 E-mail: 867404586@qq.com

infusion of autologous CIK cells can improve QOL of patients, strengthen patient's immune function, prolong the median PFS, and increase the overall survival rate. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 24-29)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; radiofrequency ablation; autologous cytokine-induced killer cell

TACE 联合 RFA 已成为原发性肝癌的主要治疗方法,术后仍存在局部肿瘤残留、复发和转移问题。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)可提高机体免疫力,清除残留的肿瘤细胞,已成为重要的辅助治疗方法。我科自 2009 年 1 月至 2010 年 5 月采用 TACE 联合 RFA 和自体 CIK 细胞治疗原发性肝癌,并进行随访研究,取得较好疗效,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

对 2009 年 1 月至 2010 年 5 月在我院确诊并接受介入治疗的 80 例原发性肝癌患者进行回顾性研究分析,根据是否联合 CIK 细胞治疗,分成研究组(TACE+RFA+CIK 组)38 例和对照组(TACE+RFA 组)42 例。病例纳入标准:①符合中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年修订原发性肝癌诊断和临床分期标准,临床或病理诊断为原发性肝癌的初治患者;②肿瘤直径 $\leq 5$  cm 或病灶数目 $\leq 3$  个且最大直径 $\leq 3$  cm,病灶局限于肝实质内,无门静脉、下腔静脉癌栓,无远处转移。③肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;④Karnofsky 评分 $\geq 60$  分,预计生存期 $\geq 6$  个月;⑤患者不愿接受外科手术治疗;⑥无生物制品过敏史;⑦患者及家属知情同意,报医院伦理委员会批准。排除标准:①合并严重心、肝、肾脏疾病;②严重的凝血功能障碍;③全身各脏器功能衰竭;④碘对比剂过敏;⑤妊娠及哺乳期患者。两组患者资料见表 1。

### 1.2 方法

1.2.1 TACE 80 例患者均行 TACE 术,采用 Seldinger 穿刺法经右侧股动脉入路,置入 5 F 动脉鞘,在 0.032 英寸超滑导丝引导下将 5 F Yashiro 导管或 RH 导管置于腹腔干造影,明确血管走行及肿瘤供血情况及肿瘤供血动脉,明确有无肝动脉-门静脉瘘及肝动-静脉瘘等,将 Progreat 微导管超选至肿瘤供血动脉行 TACE 治疗。用奥沙利铂、丝裂霉素和碘化油乳剂栓塞,奥沙利铂剂量为 50~100 mg,丝裂霉素 2~6 mg,碘化油 3~10 ml,术毕拔除动脉鞘,腹股沟穿刺点处压迫 10 min,加压包扎,术后给予保肝等药物及对症治疗,右下肢制动并观察穿刺点处

表 1 研究组和对照组的一般资料

特点	研究组	对照组
例数	38	42
性别		
男	28	28
女	10	14
年龄/岁		
$\leq 60$	25	27
$> 60$	13	15
Child-Pugh 分级		
A 级	20	22
B 级	18	20
肿瘤特征		
单结节		
1~3 cm	12	12
3~5 cm	18	20
多结节	8	10

有无渗血、血肿等。

1.2.2 RFA 所有患者在 TACE 术后 3~5 d 行肝肿瘤 RFA 术,CT 或超声扫描明确肿瘤位置,确定穿刺点、穿刺角度和进针深度,局部麻醉后,CT 或超声精确引导下将 RFA 电极插入肝脏病灶内部,位置满意后,连接消融仪,接通电源,开始消融治疗,术中观察温度、能量上升情况,并观察患者有无腹痛等不适症状, $< 3$  cm 病灶一次消融完成,3~5 cm 病灶需多点重叠消融,每点消融 10 min,消融范围要覆盖瘤体及周围 1 cm 正常肝组织,术后保肝药物及抗生素预防感染。

1.2.3 CIK 治疗 研究组 TACE 术前采集自体外周血,分离培养 CIK 细胞,采用流式细胞仪检测淋巴细胞亚群。抽取患者外周血 50 ml,用淋巴细胞分离液分离收集单个核细胞,培养 10~15 d,每日观察细胞的生长情况,经细菌和真菌培养阴性,细胞数经检测合格后进行收集、离心、生理盐水洗涤,用 100 ml 生理盐水(含 20%人血白蛋白 5 ml、白细胞介素-2 20 万 U)重悬细胞制成回输液并留样封存。患者 RFA 术后 1 周左右,待细胞培养完成后(每次细胞数 $> 2.0 \times 10^6/L$ ),将 CIK 细胞分 3 次肝固有动脉灌注,采用 Seldinger 穿刺法经左侧肱动脉入路,置入 5 F 动脉鞘,经鞘管引入 5 F Cobra 导管,在超滑导丝引导下,将导管至于肝固有动脉,造影证实后行 CIK 细胞肝固有动脉灌注,灌注时间 30 min,第 1 天灌注完后,留置动脉鞘及导管固定,肝素盐水封

管,回病房,嘱患者左上肢减少活动。每天灌注 1 次,连续 3 d,每月培养 1 次,连续 3 个月为一疗程,第 2、3 天 CIK 细胞灌注在病房进行,第 3 天灌注完毕拔除导管及动脉鞘,穿刺点压迫 15 min 后,加压包扎。一疗程结束后 2~3 周行外周血 T 淋巴细胞亚群检测。术后半年行第二疗程 CIK 细胞治疗。

**1.2.4 临床疗效评价** 患者临床疗效评价以生活质量变化、免疫功能指标变化、无进展生存期(PFS)、生存率来评价。①生活质量以 Karnofsky 评分标准来评价,治疗后 Karnofsky 评分增加 $\geq 10$ 分者为生活质量提高,评分增加或减少 $<10$ 分者为生活质量稳定,评分减少 $\geq 10$ 分者为生活质量降低,有效率=提高+稳定。②免疫功能指标评价为外周血 T 淋巴细胞亚群分析:治疗前 1~2 周及治疗后 2~3 周行外周血淋巴细胞亚群检测。③术后前 3 个月,每月复查,3 个月后每隔 2~3 个月复查一次,检测甲胎蛋白(AFP)、肝功能,行腹部 CT/MRI(平扫+增强)。据复查情况可再次行介入治疗,定期随访,患者死亡随诊即终止。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理,术前术后生活质量评分比较采用 $\chi^2$ 检验,T 淋巴细胞亚群检测采用非参数检验,PFS 及总生存期计算采用 Kaplan-Meier 方法,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

研究组和对照组 80 例患者均完成 TACE 治疗,术后 3~5 d 行 RFA 治疗,研究组 38 例患者均完成 2~3 个疗程的 CIK 细胞治疗,所有患者随访时间为 12~60(44.3 $\pm$ 14.7)个月。

### 2.2 治疗前后的 Karnofsky 评分变化

研究组 Karnofsky 评分有效率为 89.5%,对照组为 66.7%,两组比较,研究组生活质量明显改善( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 研究组与对照组 QOL 评分对比

组别	例数	提高	稳定	降低	有效率
研究组	38	19(50.0%)	15(39.5%)	4(10.5%)	89.5%
对照组	42	10(23.8%)	18(42.9%)	14(33.3%)	66.7%
$\chi^2$ 值		5.922	0.094	5.951	5.951
$P$ 值		0.015	0.759	0.015	0.015

### 2.3 外周血 T 淋巴细胞亚群变化

研究组和对照组治疗后 CD3<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值上升,CD8<sup>+</sup>T 细胞下降,治疗

前后差异有显著统计学意义( $P<0.001$ )。研究组和对照组相比,组间分布有差异研究组变化更明显( $P<0.05$ )(表 3)。

表 3 研究组和对照组治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化

参数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
CD3 <sup>+</sup> %				
研究组	34.17 $\pm$ 3.88	64.34 $\pm$ 6.97	-5.373	<0.001
对照组	34.36 $\pm$ 4.25	39.54 $\pm$ 4.18	-5.733	<0.001
Z 值	-7.371	-7.689		
P 值	<0.001	<0.001		
CD4 <sup>+</sup> %				
研究组	16.51 $\pm$ 5.45	30.07 $\pm$ 4.20	-5.386	<0.001
对照组	18.45 $\pm$ 5.50	19.58 $\pm$ 5.45	-5.701	<0.001
Z 值	-4.726	-6.370		
P 值	<0.001	<0.001		
CD8 <sup>+</sup> %				
研究组	34.57 $\pm$ 4.57	30.95 $\pm$ 4.53	-5.377	<0.001
对照组	33.38 $\pm$ 4.83	27.94 $\pm$ 4.57	-5.667	<0.001
Z 值	-1.604	-3.152		
P 值	0.109	0.002		
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>				
研究组	4.14 $\pm$ 0.87	8.15 $\pm$ 0.73	-5.434	<0.001
对照组	4.36 $\pm$ 0.99	6.32 $\pm$ 0.97	-5.726	<0.001
Z 值	-2.867	-6.884		
P 值	0.004	<0.001		

### 2.4 PFS 比较

研究组的中位 PFS(mPFS)为 48 个月(95%CI 为 43.4~52.7 个月),对照组 mPFS 为 40.1 个月(95%CI 为 36.6~45.1 个月),两组 mPFS 对比差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图 1)。

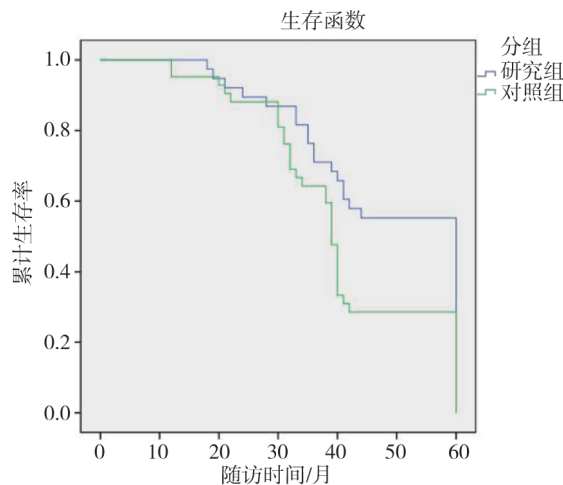


图 1 研究组和对照组的 mPFS 曲线比较

### 2.5 生存率比较

研究组 1、2、3、5 年生存率分别为 100%、89.5%、71.1%、55.3%,对照组 1、2、3、5 年生存率分别为 95.2%、88.1%、64.3%、28.6%,研究组生存率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表 4、图 2、图 3)。



表 4 研究组与对照组生存率比较

组别	生存率			
	1 年	2 年	3 年	5 年
研究组	100%	89.5%	71.1%	55.3%
对照组	95.2%	88.1%	64.3%	28.6%
$\chi^2$ 值	4.697			
P 值	0.03			

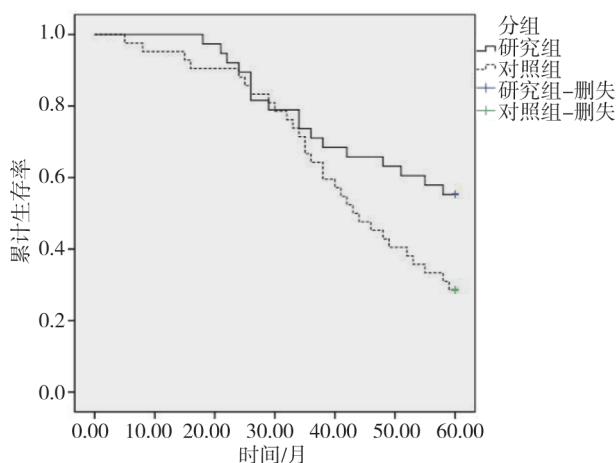
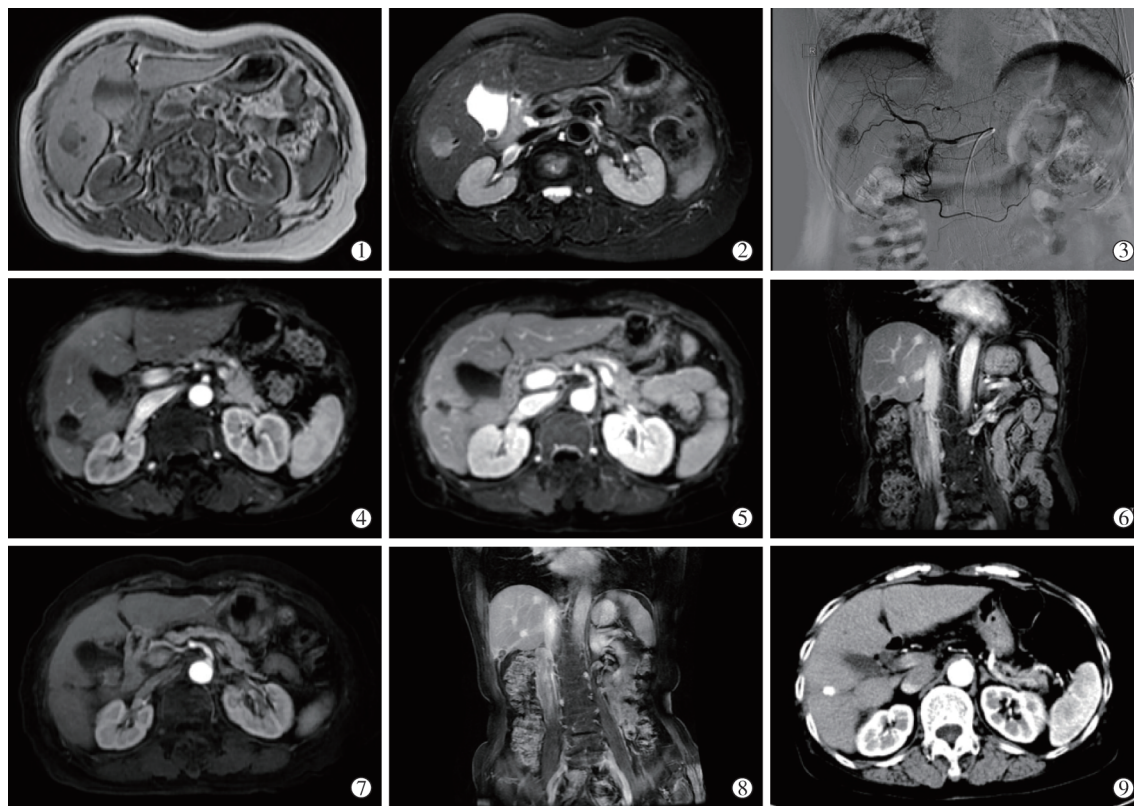


图 2 研究组和对照组的总生存曲线比较

### 3 讨论

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,发病率居全球恶性肿瘤的第 5 位,近年来发病率有逐渐增加趋势<sup>[1-2]</sup>,严重威胁着人类健康。肝癌起病隐匿,早期缺乏典型临床症状,多数患者就诊时已处于中晚期,手术切除率不到 20%<sup>[3]</sup>。近年来,由于医学影像检查技术的进步,以及对患有慢性肝炎、肝硬化的高危人群定期进行肝细胞癌的早期筛查,因此早期肝癌的检出率逐渐增多。目前对于早期小肝癌的治疗首选外科手术或肝移植。肝移植的远期疗效尚不理想,肝癌患者多合并有肝硬化,肝脏储备功能不良,手术并发症发生率较高,切除率很低<sup>[4-5]</sup>。RFA 是近年来兴起的肿瘤微创治疗新技术,具有创伤小,并发症少,可重复操作等优点,已广泛应用于肝癌的治疗。诸多文献报道,总体生存率可与外科手术相比,且并发症少<sup>[6-9]</sup>。随着肿瘤的增大,完全消融坏死率下降<sup>[10]</sup>,为了增强 RFA 疗效,常联合 TACE,二者联合起到协同增效作用,提高了肿瘤的坏死率。但术后仍存在肿瘤复发和转移问题,且 TACE



①②术前肝脏 MRI,肝右叶 S6 段病灶呈稍长 T1 长 T2 异常信号(2.4 cm×1.5 cm);③DSA 造影显示实质期类圆形肿瘤染色,主要由肝右动脉分之供血,透视下行 TACE 治疗,术后第 3 天行肿瘤射频消融术,并行 3 次 CIK 细胞肝固有动脉灌注治疗;④术后 1 年肝脏 MRI 增强扫描肝右叶病灶未见强化;⑤⑥术后 2 年肝脏 MRI 平扫增强,肝右叶病灶增强未见强化;⑦术后 3 年肝脏 MRI 增强肝右叶病灶未见强化;⑧术后 4 年肝脏 MRI 增强冠状面肝右叶病灶未见强化;⑨术后 5 年腹部 CT 增强显示肝右叶 S6 段病灶碘油沉积良好,增强扫描动脉期未见强化

图 3 CIK 治疗患者治疗前后图像

治疗后机体免疫力下降。CIK 细胞免疫治疗既可提高机体免疫力,又能降低体内乙肝病毒含量,阻断致癌因素,且能清除残留的微小病灶,对抑制肝癌的复发转移有重要意义<sup>[11]</sup>。近年来一系列研究证明抗肿瘤免疫与患者预后关系密切<sup>[12-13]</sup>。自体 CIK 细胞免疫在肝癌治疗中发挥了独特的优势,因此我们在 TACE+RFA 的基础上,联合自体 CIK 细胞肝固有动脉灌注治疗,以增强机体免疫力。CIK 细胞是患者外周血单个核细胞体外经过多种细胞因子诱导而获得的一群以 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和 CD3<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup> 为主的异质细胞群,兼具 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和自然杀伤细胞(NK)非 MHC 限制性杀瘤细胞,体内外增殖能力强,是一类杀瘤活性和杀瘤谱更强的新型抗肿瘤效应细胞<sup>[14-16]</sup>。

关于 TACE 术后 RFA 时间问题,报道不一<sup>[17-18]</sup>。Takaki 等<sup>[19]</sup>报道 RFA 应在 TACE 术后 1~2 周进行,本研究中 RFA 在 TACE 术后 3~5 d 进行,因为 TACE 术后 3~5 d 肿瘤细胞缺血缺氧对热敏感,更易坏死。宋莉等<sup>[20]</sup>研究也支持此观点。

CIK 细胞不同的输注方式效果不一,其中最常采用的方式为分次小剂量输注<sup>[21]</sup>。Wu 等<sup>[22]</sup>将 CIK 细胞采用分次输注的方式治疗非小细胞肺癌,取得了良好的临床疗效。输注途径有外周静脉输注和动脉灌注。CIK 细胞进入体内后的分布与器官血运、免疫属性和流经次序有关。免疫效应细胞能否直接到达肿瘤部位对于发挥其抗肿瘤效应至关重要<sup>[23]</sup>。本研究采用 CIK 细胞肝动脉灌注,理论上能实现 CIK 细胞的肝脏聚集,可直接到达肿瘤靶区域,局部浓度高,避免了肺部首过消除效应,提高残存肿瘤的灭活率<sup>[24-25]</sup>。分 3 次输注更有利于 CIK 细胞流向瘤区,促进 CIK 细胞体内再增殖与活化,形成免疫连环刺激效应,增强疗效。本研究中灌注 CIK 细胞采用左侧肱动脉入路留置导管的优势:①术后无需卧床;②经左侧肱动脉穿刺点入路,导管容易通过主动脉弓,至腹腔干距离较右侧短;③腹腔干起始段向下走行,上入路插管成功率高<sup>[26-27]</sup>。本研究采用 3 种方法联合治疗临床分期 I 期原发性肝癌,研究组生活质量评分有效率为 89.5%,对照组有效率为 66.7%,可见研究组生活质量改善明显优于对照组。通过对无进展生存期和生存率的分析,研究组的无进展生存期要高于对照组,差异具有统计学意义。研究组 1、2、3、5 年生存率也高于对照组。对于 TACE 联合 RFA 治疗肝癌的生存率,各研究报道不

一,Peng 等<sup>[28]</sup>研究报道 TACE 联合 RFA 治疗小肝癌 5 年的生存率分别为 46%,吴薇等<sup>[29]</sup>报道 RFA 治疗 3.1~5 cm 的肝癌 5 年生存率为 45.1%,本研究中对照组的 5 年生存率为 28.6%,低于上述研究,原因可能与组中病例多为 3~5 cm 及多结节的肝癌,病灶消融不全残留有关,研究组中联合 CIK 细胞治疗,5 年生存率明显提高。

综上所述,本研究表明 TACE 联合 RFA 及自体 CIK 细胞治疗临床分期 I 期原发性肝癌,可提高患者生活质量,改善患者免疫功能,延长患者 PFS 和总生存率,对于更长期的疗效,有待于进一步临床观察及随访。

#### [参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] 王惠成, 冯毅, 戴国华. CIK 细胞免疫治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31: 223-227.
- [3] Hung H. Treatment modalities for hepatocellular carcinoma[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2005, 5: 131-138.
- [4] Wu FS, Zhao WH, Liang TB, et al. Survival factors after resection of small hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4: 379-384.
- [5] Kudo M, Izumi N, Ichida T, et al. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan[J]. Hepatol Res, 2016, 46: 372-390.
- [6] Bruix J, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42: 1208-1236.
- [7] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?[J]. Hepatology, 2008, 47: 82-89.
- [8] Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Ann Surg, 2009, 249: 20-25.
- [9] Zhang L, Ge NL, Chen Y, et al. Long-term outcomes and prognostic analysis of radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: 10-year follow-up in Chinese patients[J]. Med Oncol, 2015, 32: 77.
- [10] 罗涛, 许仲平, 吴传有, 等. DC-CIK 共培细胞联合其他方法治疗肝癌的研究进展[J]. 现代临床医学, 2015, 41: 168-171.
- [11] 赵建夫, 徐萌. CIK 细胞免疫联合 TACE 微创治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31: 1334-1339.
- [12] Hui D, Qiang L, Jian W, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2009, 41: 36-41.

- [13] 邓武坚, 陈锦武, 罗颖嘉, 等. 微创治疗联合自体 CIK 细胞输注对肝癌的疗效及安全性研究[J]. 岭南现代临床外科, 2013, 13: 29-31.
- [14] Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, et al. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57: 1448-1457.
- [15] 杜清友, 刘明旭, 王福生, 等. CIK 细胞体内外抗肝癌细胞作用[J]. 中国癌症杂志, 2001, 11: 325-327.
- [16] 张有顺, 黄玲, 杨红玲, 等. 肝癌患者 CIK 细胞的诱导及对肝癌细胞毒作用的研究[J]. 上海免疫学杂志, 2003, 23: 201-203, 209.
- [17] 高嵩, 朱旭, 杨仁杰, 等. TACE 联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙肝动脉化疗治疗中晚期原发性肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 377-383.
- [18] 乔彬彬, 虞希祥, 王舒婷, 等. TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 349-353.
- [19] Takaki H, Yamakado K, Uraki J, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 217-224.
- [20] 宋莉, 佟小强, 王健, 等. CTAP 联合 CTA 评价肝脏恶性肿瘤射频消融术疗效[J]. 中国介入影像与治疗学, 2006, 3: 333-336.
- [21] 李慧, 岳欣, 安秀梅, 等. 不同输注途径对 CIK 细胞体内分布和抑瘤作用的影响[J]. 免疫学杂志, 2007, 23: 416-420.
- [22] Wu C, Jiang J, Shi L, et al. Prospective study of chemotherapy in combination with cytokine-induced killer cells in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2009, 28: 3997-4002.
- [23] Skitzki J, Craig RA, Okuyama R, et al. Donor cell cycling, trafficking, and accumulation during adoptive immunotherapy for murine lung metastases[J]. Cancer Res, 2004, 64: 2183-2191.
- [24] 岳欣, 李慧, 于津浦, 等. 不同输注途径对 CIK 细胞治疗后的体内分布的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23: 224-228.
- [25] 陈晓, 何敏洁, 董坚, 等. TACE 联合 CIK 治疗原发性肝癌方案分析[J]. 西部医学, 2012, 24: 1686-1688.
- [26] 周玉明, 郭启军, 冯骁, 等. 经肱动脉途径在血管内介入诊疗的应用[J]. 福建医科大学学报, 2006, 40: 628-629.
- [27] 曾国斌, 林龙潜, 廖立安. 经左肱动脉途径置管在腹部恶性肿瘤化疗栓塞中的应用[J]. 当代医学, 2010, 16: 60-61.
- [28] Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial[J]. Radiology, 2012, 262: 689-700.
- [29] 吴薇, 陈敏华, 付颖, 等. 446 例肝细胞癌射频消融治疗远期疗效[J]. 北京大学学报·医学版, 2010, 42: 716-721.

(收稿日期:2016-05-30)

(本文编辑:俞瑞纲)